

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.16.007
文章编号: 1005-8982 (2025) 16-0042-06

综述

嵌合抗原受体T细胞免疫治疗在系统性 红斑狼疮中的研究进展*

亢瑾^{1,2}, 潘耀柱², 王璇³

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 血液科, 甘肃 兰州 730050; 3. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 内分泌科, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种以体内存在大量自身抗体导致全身多系统和多脏器受累为主要特征的高度异质性自身免疫性疾病。由于SLE发病机制十分复杂, 常规治疗常存在明显副作用且疗效有限, 因此需要探索新的治疗策略。近年来, 嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 免疫疗法作为一种新型的治疗手段, 已在B淋巴细胞来源的血液系统恶性肿瘤患者治疗中显示出了令人瞩目的临床疗效, 但其在SLE等自身免疫病中的应用尚处于初步研究阶段。该文就CAR-T免疫疗法的免疫机制及其在自身免疫性疾病 (尤其是SLE) 的研究进展做一综述, 以期SLE的治疗提供一定参考。

关键词: 系统性红斑狼疮; 嵌合抗原受体T细胞; 细胞免疫治疗; 自身免疫病

中图分类号: R593.24

文献标识码: A

Research progress in chimeric antigen receptor T cell immunotherapy for systemic lupus erythematosus*

Kang Jin^{1,2}, Pan Yao-zhu², Wang Xuan³

(1. The First Clinical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Hematology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China; 3. Department of Endocrinology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a highly heterogeneous autoimmune disease characterized by the presence of numerous autoantibodies, leading to multisystem and multi-organ involvement. Due to the complex pathogenesis of SLE, conventional treatments often result in significant side effects and limited efficacy, highlighting the need to explore novel therapeutic strategies. In recent years, chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) immunotherapy has emerged as a novel therapeutic approach, demonstrating impressive clinical efficacy in treating B cell-derived hematologic malignancies. However, its application in autoimmune diseases such as SLE remains in the early stages of research. In this review, we summarize the immunological mechanisms of CAR-T immunotherapy and its research progress in autoimmune diseases, particularly SLE, with the aim of providing a reference for future therapeutic strategies in SLE.

收稿日期: 2025-01-03

* 基金项目: 甘肃省科技计划项目 (No: 25YFFA065); 兰州市科技计划项目 (No: 2023-ZD-185, 2024-9-162); 西北民族大学重大需求培育项目 (No: 31920230195)

[通信作者] 王璇, E-mail: wangxuan940@163.com; Tel: 13919767160

Keywords: systemic lupus erythematosus; chimeric antigen receptor T cell; immunotherapy; autoimmune disease

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种由自身免疫系统异常介导的慢性、弥漫性结缔组织疾病, 其特点在于B细胞过度活化并因此产生大量自身抗体, 进而引发机体炎症反应, 导致全身多个器官造成损伤。当前临床主要依赖于非特异性免疫抑制剂, 例如使用糖皮质激素以及多种不同的免疫抑制剂等药物治疗, 但这些疗法长期应用会累积一定的副作用, 如免疫抑制、精神紊乱和骨质疏松等^[1], 严重影响了患者的生活质量。近年来, 针对B细胞的单克隆抗体 (如利妥昔单抗), 通过诱导B细胞凋亡及借助抗体依赖性的细胞介导的细胞毒性作用来清除B细胞^[2], 在类风湿关节炎、多发性硬化症等自身免疫性疾病中取得了一定的疗效, 然而在应用于SLE的临床试验中, 均未能取得较好的疗效。一些研究者分析认为, 这可能是因为无法完全清除产生抗体的B细胞, 或是治疗时间周期过于短暂所致^[3], 但随着用药时间的延长患者的耐药性逐渐增强。因此, 替代疗法亟需出现。嵌合抗原受体T细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 免疫疗法是一种创新的细胞免疫治疗方法, 其核心是通过基因工程技术将患者自身T细胞改造成能表达特异性识别B细胞表面抗原的嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR), 进而选择性地杀伤B细胞^[4-5]。本文就CAR-T免疫疗法的免疫机制及其在SLE等自身免疫性疾病治疗方面的研究进展做一综述, 旨在为SLE的临床治疗提供一定参考。

1 SLE的发病机制与治疗策略

SLE的发病机制复杂, 与遗传背景、外界环境 (例如病毒和细菌感染)、激素水平变化和免疫系统调控紊乱等密切相关, 其中, 固有免疫应答和适应性免疫应答在SLE的发病中起着重要作用^[6-7]。固有免疫系统包括补体系统、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞等抗原呈递细胞和一系列抗菌肽和辅助细胞。研究显示, SLE患者体内异常凋亡现象增多, 并伴随着后期凋亡片段的清除障碍, 从而使更多的自体抗原暴露于外, 活化机体免疫系统产生自身抗体, 形成免疫复合物并在组织中

沉积, 引发炎症级联反应^[8]。此外, 补体途径和Fas配体途径^[9]异常和缺陷, 以及中性粒细胞凋亡的缺陷导致抗原产生增加均引发炎症反应^[10]。适应性免疫系统包含多种关键细胞类型, 其中包括T细胞、B细胞和NK细胞。SLE患者机体免疫系统对核抗原 (如抗ds-DNA、核蛋白等) 的免疫耐受被打破, 机体内T淋巴细胞的数目减少, 抑制性T细胞的功能也随之降低, 并伴随着B细胞的过度增生, 其会使机体产生大量的自身抗体, 这些自身抗体触发补体途径的激活、中性粒细胞和单核细胞的聚集, 导致广泛的炎症反应和组织损伤^[11-12]。目前治疗方式包括糖皮质激素、抗疟药 (羟氯喹、氯喹)、免疫抑制剂和生物制剂等, 大多数治疗集中在预防自身反应性B细胞形成。近年来, 研究已转向B细胞靶向疗法, 目前B细胞靶向治疗的主要药物为第一代抗CD20单抗, 然而, CD20只在前体B细胞中表达, 而与疾病相关的长寿命浆细胞和分泌自身抗体的浆母细胞并不表达CD20, 这提示针对CD20的单克隆抗体并不能很好地清除这些细胞, 抗体消耗B细胞的疗效有限^[13], 大多数药物并没有对浆细胞及记忆性B细胞产生作用, 因此有研究者尝试使用CAR-T免疫疗法完全耗竭B细胞来治疗SLE。

2 CAR-T细胞结构及其治疗SLE的免疫学原理

CAR的基本结构包括胞外的抗原结合区域 (负责特异性地识别并结合癌细胞表面的抗原)、跨膜铰链区 (连接抗原识别域和跨膜区, 提供灵活性, 允许CAR在空间上自由移动)、跨膜区 (使CAR分子能够锚定在T细胞膜上, 对于CAR分子在细胞膜上的表达和稳定性起到关键作用) 及胞内的信号传导结构域 (包括不同的共刺激域和CD3 ζ , 主要维持CAR-T细胞的激活、扩增及效应功能)。CAR-T细胞通过其表面表达的CAR与靶细胞表面的抗原高亲和力结合, 通过其胞内段CD3 ζ 链上的酪氨酸磷酸化, 引发细胞内一系列信号转导, 使得CAR-T细胞在机体内部以指数级的数量迅速增长, 导致大量炎症细胞因子的产生或者直接消灭

目标细胞^[14]，其在彻底清除 B 细胞以确保临床效果的同时，还能够维持相对长时间的效应。CAR-T 治疗是一种利用基因工程技术改造 T 细胞的方法，通过改造 T 细胞赋予其识别并攻击 B 细胞表面特定抗原的能力，这些改造后的 T 细胞在体外经过扩增培养后，被重新注入患者体内，当其遇到携带相应抗原的 B 细胞时，会被激活并进一步增殖，发挥出高度特异性的杀伤作用。这种疗法针对 B 细胞进行定向攻击，不仅能减少对正常 B 细胞的伤害，还能精确地杀死产生自身抗体的 B 细胞，从根源上阻断自身抗体如抗 dsDNA 等的生成，降低自身抗体的滴度，从而调控机体的异常免疫应答，缓解 SLE 疾病病情^[15]。目前批准上市的 CAR-T 产品主要靶向 CD19 和 B 细胞成熟抗原（B cell maturation antigen, BCMA），前者表达于除浆细胞外的所有 B 细胞，后者在记忆 B 细胞、浆母细胞及浆细胞中高度表达，主要用于血液系统肿瘤的治疗^[16]。

3 CAR-T 细胞疗法在 SLE 中的应用

近年来，多项临床试验显示了 CAR-T 疗法在治疗 SLE 方面的显著疗效。2021 年 8 月，德国 Erlangen 大学团队在《新英格兰医学杂志》上发布的一项突破性研究，首次在人体中验证了 CAR-T 细胞治疗 SLE 的可行性，1 例罹患严重 SLE 的 20 岁女性在接受 CD19 CAR-T 细胞治疗后，患者抗 dsDNA 抗体和补体水平恢复正常，蛋白尿有所改善，狼疮疾病活动指数从 18 降为 0，且未发生与 CAR-T 相关的不良事件^[17]。2022 年 9 月，该团队报道了 5 例难治性 SLE 患者在接受 CD19 CAR-T 细胞治疗后，观察到 5 例患者 B 细胞显著耗竭，病情明显改善，所有患者的疾病活动指数显著下降，1 年半的随访中均未复发^[18]。2023 年 2 月，该团队在《柳叶刀》上发表临床研究论文显示 CAR-T 细胞成功治疗了继 SLE 后第二种自身免疫疾病——特发性炎症性肌病^[19]，该团队在同年还报道了 CD19 靶向 CAR-T 细胞疗法成功治疗重症肌无力患者的案例^[20]。2024 年 2 月，该团队继续公布了最新 15 例严重自身免疫性疾病患者接受 CD19 CAR-T 细胞治疗的研究结果^[21]。其中包括 8 例 SLE、4 例系统性硬化症、3 例特发性炎症性疾病的患者；经过 CAR-T 细胞治疗后，所有 SLE 患者均达到狼疮低疾病活动状态标

准，6 个月后均达到 SLE 缓解定义缓解标准，SLE 疾病活动性指数 2000（SLE Disease activity index, SLEDAI-2K）评分为 0 分，同时所有患者均完全停止免疫抑制治疗；在长达 29 个月的随访中，患者重建后的 B 细胞主要为初始 B 细胞，CD19⁺、CD27⁺ 记忆 B 细胞急剧减少，CD27⁺、CD38⁺ 浆母细胞和 SLE 相关的 CD11c⁺ 记忆 B 细胞消失。最近，该团队在《柳叶刀》发表了首例 CD19 CAR-T 细胞治疗 SLE 青少年患者的成功案例^[22]。该患者在经历一系列升级和递增的治疗方案后肾功能急剧恶化。然而，在接受 CD19 CAR-T 细胞治疗后，患者获得持续病情缓解，成功摆脱血液透析，并显著降低了长期依赖药物带来的健康相关后遗症和经济负担。在 2024 欧洲抗风湿联盟年会上，中国专家发表的开创性研究也评估了靶向 CD19 的 CAR-T 产品瑞基奥仑赛注射液在治疗活动性 SLE 患者中的疗效、安全性及细胞动力学，提示其治疗活动性 SLE 具有潜在疗效^[23]。

当前，全球约有 20 种针对 BCMA 治疗自身免疫病的疗法，多数处于早期临床阶段，且主要聚焦于 SLE。石药集团的 SYS6020 是全球首款获批 SLE 临床试验的基于 mRNA-LNP 的细胞治疗产品，其通过表达特异性识别 BCMA 抗原的 CAR，与成熟 B 淋巴细胞和浆细胞表面的 BCMA 结合，靶向杀伤免疫细胞，以消除升高的自身抗体，为 SLE 患者提供了全新潜在治疗选择。CAR-T 疗法在治疗 SLE 方面具有显著的疗效和相对较好的安全性，为难治性 SLE 患者提供了新的治疗选择，并有望成为 SLE 治疗的重要手段之一。

4 CAR-T 细胞治疗中常见不良反应及相关机制

4.1 细胞因子释放综合征

细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome, CRS）是 CAR-T 细胞与肿瘤细胞的交互作用导致大量炎症因子释放的结果。CRS 最早于 1990 年在研究单克隆抗体 OKT3 作为肾移植患者免疫抑制剂的临床试验中首次被报道^[24]。前期研究显示，以 CD19/BCMA 为靶点的 CAR-T 细胞实验中，CRS 的发生率极高，接受 CAR-T 细胞治疗的血液系统疾病患者中 CRS 发生率约为 55.3%^[25]。根据美

国血液和骨髓移植学会的研究指出,接受免疫治疗后,患者的免疫效应细胞被大规模激活导致超生理反应,表现为发热、低血压、器官功能障碍等症状,被称为 CRS^[26]。与 CAR-T 细胞疗法引发的 CRS 可能与以下机制有关:①细胞因子大量释放:CAR-T 细胞被注入患者体内后迅速增殖,这些 CAR-T 细胞会导致肿瘤细胞迅速凋亡,释放大量的细胞因子,例如白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、IL-10、 γ 干扰素 (Interferon gamma, IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 等,从而触发 CRS^[27];②巨噬细胞的作用:巨噬细胞是核心细胞因子 IL-6 的主要来源,也是免疫过度反应的启动和加强的关键介质,这种反应破坏了对抗调节的稳态机制,导致 CRS^[28];同时,IFN- γ 诱导巨噬细胞激活,释放多种细胞因子^[27-28];③信号通路激活:慢性炎症期间释放的促炎介质,如一氧化氮、IL-1 β 、IL-2、IL-6 和 TNF- α , 会触发包括 NF- κ B、MAPK 和 JAK/STAT 在内的多种分子信号级联反应,这些信号通路随后启动细胞因子产生的恶性循环^[29]。

4.2 免疫效应细胞相关神经毒性综合征

CAR-T 细胞疗法中常见的第二大不良反应为免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), 其可能伴随 CRS 出现,也可能在 CRS 发生后出现。ICANS 是指在免疫治疗后,自体或外源性 T 细胞以及其他免疫细胞的激活或参与导致的神经毒性症状^[26]。有 Meta 分析表明,在恶性血液病患者中, CAR-T 细胞疗法中 ICANS 的比例为 37.1%^[25]。ICANS 主要临床表现为中毒性脑病,其早期症状包括注意力下降、语言和书写能力受损。此外,患者还可能出现意识模糊、嗜睡和震颤等症状。病情严重时会有癫痫发作、肌肉无力、颅内压增高及脑水肿等表现。研究显示,ICANS 的发病机制可能与以下机制有关:①炎症因子产生:ICANS 的发病机制可能与 CAR-T 细胞和肿瘤微环境中的免疫细胞产生的促炎细胞因子有关,包括 IL-1 β 、IL-6、IL-10、IFN- γ 等。这些细胞因子在血液中水平升高,与 ICANS 的严重程度呈正相关^[30];②血脑屏障破坏:上述细胞因子和趋化因子扩散到血液中,最

终导致血脑屏障的破坏,使得细胞因子和 CAR-T 细胞在中枢神经系统中积聚,并激活中枢神经系统的驻留微胶质细胞,促进 ICANS 发展^[31]。当 ICANS 患者血脑屏障受损时,其脑脊液中的蛋白质、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞和 CAR-T 细胞水平会增加^[32]。通过早期预防和及时干预 CRS 可在一定程度上降低 ICANS 的发生风险。

5 CAR-T 细胞治疗 SLE 的疗效预测及安全性评估

5.1 CAR-T 细胞疗法治疗 SLE 相关监测、预测

传统 SLE 病情监测标志物中血清抗 dsDNA、抗 ssDNA 和抗核小体等自身抗体的滴度下降,血清补体水平恢复正常,以及尿蛋白/肌酐比值改善,均提示病情得到有效控制。CAR-T 细胞疗法治疗 SLE 疗效监测、预测标志物分为 B 细胞和 T 细胞标志物。当前, CAR-T 细胞治疗 SLE 的主要靶点是 B 细胞。外周血 B 细胞数量的动态变化能直接反映 CAR-T 细胞的扩增和杀伤靶细胞的能力。CAR-T 细胞输注后,重建 B 细胞的免疫分化表型对患者体内 B 细胞的清除深度和免疫系统重建具有重要提示意义。输注 CAR-T 细胞后 B 细胞表型主要为初始 B 细胞,记忆 B 细胞和浆母细胞的比例明显降低,表明治疗取得疗效。研究显示,在接受靶向 CD19 的 CAR-T 细胞输注的 SLE 患者体内, B 细胞被迅速清除,外周血无 B 细胞状态可持续时间约 110 d^[21]。接受 BCMA-CD19 复合 CAR-T 细胞输注的 SLE 患者体内,抗 SSA/Ro52 抗体、抗 SSA/Ro60 抗体等与 SLE 相关自身抗体滴度下降,其下降程度提示对长寿命浆细胞的清除深度^[33]。此外,动态监测 T 细胞体内动力学也可以为预测临床疗效的重要参考。输注 CAR-T 细胞前,初始 T 细胞和中央记忆型 T 细胞的高比例提示更强的抗肿瘤效应, CD25、CD69、CD137 等 T 细胞激活标志物,以及 CD57、程序性死亡受体 1、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 等 T 细胞耗竭标志物,均可用来描述 CAR-T 细胞的功能状态。耗竭标志物高表达,提示 T 细胞杀伤能力受抑制^[34]。

5.2 CAR-T 细胞疗法治疗 SLE 安全性评估

在 CAR-T 细胞治疗过程中,常会有 CRS、ICANS、感染、B 细胞发育不全和凝血功能障碍等

不良反应的出现。这些不良反应可能会导致患者出现发热、寒战、恶心、呕吐、头痛等症状。CAR-T 细胞治疗安全性标志物包括 CAR-T 细胞分泌的 IL-2、IFN- γ 等效应细胞因子, 以及单核细胞及巨噬细胞产生的 IL-1、IL-8 细胞因子。其中, 高水平的血清巨噬细胞炎症蛋白-1 α 对于预测 CAR-T 细胞治疗后发生严重 CRS、ICANS 风险具有较高的价值。另外, 血液毒性标志物基线血小板计数、中性粒细胞绝对值, 以及由 IL-8、IFN- γ 和 IL-1 β 组成的感染相关预测模型, 能有效预测患者输注后严重感染的风险^[35]。此外, CAR 受体结构设计、清除淋巴细胞的化疗方式、患者既往接受的治疗和自身免疫状态等都会影响 CAR-T 细胞治疗的疗效及安全性。在当前及未来将开启的相关临床研究中, 应纳入全面、规范的检测和评估体系, 为 CAR-T 细胞疗法在 SLE 等自身免疫疾病的应用提供更精准的标准。

6 结语

SLE 是一种以自身免疫耐受性破坏为特征的复杂的自身免疫性疾病, 其发病的核心是自身反应性 B 细胞和自身抗体的产生, 靶向 B 细胞是治疗 SLE 的重要策略^[36]。对于传统治疗无效的难治性 SLE 患者, CAR-T 细胞免疫疗法可使 SLE 患者的 B 细胞深度耗竭, 重建 B 细胞免疫, 有望彻底治愈 SLE, 使 SLE 患者摆脱长期使用激素和免疫抑制剂的困境。未来的实验研究及临床试验应专注于进一步优化及验证 CAR-T 疗法的疗效和安全性, 同时探索更经济、更精准的治疗策略, 以实现 SLE 的长期控制和可能的治愈。

参考文献:

- [1] SILVER E M, OCHOA W. Glucocorticoid-Induced myopathy in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE): A case report and review of the literature[J]. Am J Case Rep, 2018, 19: 277-283.
- [2] Harvey PR, Gordon C. B-cell targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes and challenges[J]. BioDrugs, 2013, 27(2): 85-95.
- [3] RAMOS-CASALS M, SOTO M J, CUADRADO M J, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases[J]. Lupus, 2009, 18(9): 767-776.
- [4] CURRAN K J, PEGRAM H J, BRENTJENS R J. Chimeric antigen receptors for T cell immunotherapy: current understanding and future directions[J]. J Gene Med, 2012, 14(6): 405-415.
- [5] LYU X, GUPTA L, THOLOULI E, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy: a new emerging landscape in autoimmune rheumatic diseases[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63(5): 1206-1216.
- [6] KAUL A, GORDON C, CROW M K, et al. Systemic lupus erythematosus[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16039.
- [7] SUTANTO H, YULIASIH Y. Disentangling the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: close ties between immunological, genetic and environmental factors[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(6): 1033.
- [8] LIU J, ZHANG X M, CAO X T. Dendritic cells in systemic lupus erythematosus: from pathogenesis to therapeutic applications[J]. J Autoimmun, 2022, 132: 102856.
- [9] COSS S L, ZHOU D L, CHUA G T, et al. The complement system and human autoimmune diseases[J]. J Autoimmun, 2023, 137: 102979.
- [10] MA S L, JIANG W L, ZHANG X, et al. Insights into the pathogenic role of neutrophils in systemic lupus erythematosus[J]. Curr Opin Rheumatol, 2023, 35(2): 82-88.
- [11] Arnaud L, Chasset F, Martin T. Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus: An update[J]. Autoimmun Rev, 2024, 23(10): 103648.
- [12] PAREDES J L, FERNANDEZ-RUIZ R, NIEWOLD T B. T cells in systemic lupus erythematosus[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2021, 47(3): 379-393.
- [13] MERRILL J T, NEUWELT C M, WALLACE D J, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(1): 222-233.
- [14] JUNE C H, SADELAIN M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 64-73.
- [15] MITRA A, BARUA A, HUANG L P, et al. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy[P]. Front Immunol, 2023, 14: 1188049.
- [16] FORSTHUBER T G, CIMBORA D M, RATCHFORD J N, et al. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2018, 11: 1756286418761697.
- [17] MOUGIAKAKOS D, KRÖNKE G, VÖLKL S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2021, 385(6): 567-569.
- [18] MACKENSEN A, MÜLLER F, MOUGIAKAKOS D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J]. Nat Med, 2022, 28(10): 2124-2132.
- [19] MÜLLER F, BOELTZ S, KNITZA J, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome[J]. Lancet, 2023, 401(10379): 815-818.
- [20] HAGHIKIA A, HEGELMAIER T, WOLLESCHAK D, et al. Anti-CD19 CAR T cells for refractory myasthenia gravis[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(12): 1104-1105.

- [21] MÜLLER F, TAUBMANN J, BUCCI L, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease - a case series with follow-up[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(8): 687-700.
- [22] KRICKAU T, NAUMANN-BARTSCH N, AIGNER M, et al. CAR T-cell therapy rescues adolescent with rapidly progressive lupus nephritis from haemodialysis[J]. *Lancet*, 2024, 403(10437): 1627-1630.
- [23] HU Y, HENG M, XIE W, et al. POS0054 an open-label, single arm, multicenter study to evaluate relmacabtagene autoleucel, the cd-19 directed car-t cell therapy, for active systemic lupus erythematosus in China[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(S1): 328-329.
- [24] CHATENOUD L, FERRAN C, LEGENDRE C, et al. In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids[J]. *Transplantation*, 1990, 49(4): 697-702.
- [25] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A, GÖDEL P, SUBKLEWE M, et al. Cytokine release syndrome[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 56.
- [26] ALIG S K, DREYLING M, SEPPI B, et al. Severe cytokine release syndrome after the first dose of Brentuximab Vedotin in a patient with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL): a case report and review of literature[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94(6): 554-557.
- [27] LEE D W, SANTOMASSO B D, LOCKE F L, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): 625-638.
- [28] NORELLI M, CAMISA B, BARBIERA G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 739-748.
- [29] OBSTFELD A E, FREY N V, MANSFIELD K, et al. Cytokine release syndrome associated with chimeric-antigen receptor T-cell therapy: clinicopathological insights[J]. *Blood*, 2017, 130(23): 2569-2572.
- [30] NEELAPU S S, TUMMALA S, KEBRIAEI P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47-62.
- [31] GUST J, HAY K A, HANAFI L A, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1404-1419.
- [32] LEE D W, KOCHENDERFER J N, STETLER-STEVENSON M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9967): 517-528.
- [33] WANG W J, HE S Z, ZHANG W L, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open-label clinical trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(10): 1304-1314.
- [34] ARCANGELI S, FALCONE L, CAMISA B, et al. Next-generation manufacturing protocols enriching TSCM CAR T cells can overcome disease-specific T cell defects in cancer patients[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1217.
- [35] HONG R M, HU Y X, HUANG H. Biomarkers for chimeric antigen receptor T cell therapy in acute lymphoblastic leukemia: prospects for personalized management and prognostic prediction[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 627764.
- [36] MAKIYAMA A, CHIBA A, NOTO D, et al. Expanded circulating peripheral helper T cells in systemic lupus erythematosus: association with disease activity and B cell differentiation[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(10): 1861-1869.

(李科 编辑)

本文引用格式: 亢瑾, 潘耀柱, 王璇. 嵌合抗原受体T细胞免疫治疗在系统性红斑狼疮中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(16): 42-47.

Cite this article as: KANG J, PAN Y Z, WANG X. Research progress in chimeric antigen receptor T cell immunotherapy for systemic lupus erythematosus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(16): 42-47.